DIE BEEINFLUSSUNG DER ÜBERLEBENSZEIT VON HOMOLOGEN HAUTTRANSPLANTATEN BEI DER RATTE DURCH DIE GABE BESTRAHLTER ISOLOGER ZELLFREIER LYMPHE UND LYMPHOZYTEN

HORST KRAUSE

1972

PRINTKG

8 München 23
Clemensstraße 27
Telefon 342149

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0036

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. R. Zenker)

DIE BEEINFLUSSUNG DER ÜBERLEBENSZEIT VON HOMOLOGEN HAUTTRANSPLANTATEN BEI DER RATTE DURCH DIE GABE BESTRAHLTER ISOLOGER ZELLFREIER LYMPHE UND LYMPHOZYTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Horst Krause
aus
Kaufbeuren

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H. Pichlmaier
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 1. 1972

MEINEN ELTERN

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	
I. Lymphableitung	7
II. Aufbereitung der Lymphe	9
III. Hauttransplantationen	10
IV. Behandlung der hauttransplantierten Ratten	11
V. Untersuchung der Leukozytenwerte	12
C. Ergebnisse	
I. Lymphgewinnung	13
II. Hauttransplantationen	13
III. Leukozytenwerte	16
D. Diskussion	17
E. Zusammenfassung	22
Abbildungen	24
Tabellen	34
Literaturverzeichnis	38

A. Einleitung

Die spezifische Abwehr des lebenden Organismus gegen fremdes Eiweiß ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Im Mittelpunkt des Interesses stehen dabei als zelluläre Komponente (MITCHINSON) die färberisch und wohl auch funktionell keine Einheit bildenden Lymphozyten (TREPEL et al. 1967; WAUBKE et al.), vornehmlich die kleinen Lymphozyten (GOWANS et al. 1962; PICHLMAIER). Daneben spielen auch humorale Antikörper eine wichtige Rolle (CHIBA et al.; NAJARIAN et al.; RADOVICH et al.). Es scheint heute sicher, daß sowohl Knochenmark-abhängige Lymphozyten ("B-Lymphozyten") zumindest teilweise zur Umwandlung in Antikörper-produzierende Plasmazellen fähig sind (HOLUB) als auch Antikörper-Strukturen auf der Oberfläche von Thymus-abhängigen Lymphozyten ("T-Lymphozyten") bzw. deren Abkömmlingen vorkommen (BRONDZ).

Der Ablauf der Immunreaktion wird heute folgendermaßen erklärt (Übersichten bei BRENDEL; FINK):

1. Afferenter Bogen
   Unter Mitwirkung von Makrophagen bekommen die kleinen, antigensensiblen Lymphozyten Kontakt mit dem Antigen.
2. Zentrale Komponente
   Nach Antigenkontakt wandeln sich die kleinen

Lymphozyten in sog. Blastzellen um, und zwar sowohl die T- als auch die B-Lymphozyten. Aus den Blastzellen ersterer entstehen sog. "Killer"-zellen, die an der Transplantatabwehrreaktion direkt teilnehmen, und sog. "Gedächtnis"-Zellen (memory-cells), die gewissermaßen ein immunologisches Gedächtnis darstellen. Aus den Blastzellen der B-Lymphozyten gehen Antikörper-sezernierende Plasmazellen hervor.

3. Efferenter Bogen
   Die entstandenen "Effektorzellen" bzw. die Antikörper verbinden sich mit dem spezifischen Antigen und machen es unschädlich. Handelt es sich bei dem Antigen um Zellen ("target-cells"), so sterben diese ab.

In jede dieser Phasen läßt sich hemmend eingreifen. Verwendung fanden bisher folgende immunosuppressiven Maßnahmen:

1. Lymphozytensenkende Maßnahmen
   Werden die Lymphozyten beseitigt, die das Antigen zu erkennen imstande sind, handelt es sich um eine Blockierung des afferenten Schenkels in der Immunabwehr, dagegen um den efferenten Schenkel, wenn die nach dem Antigenkontakt entstandenen Effektorzellen getroffen sind.

   a) Ganzkörperbestrahlung
      Es kommt zu einer weitgehenden Hemmung der lymphopoetischen Funktionen und damit zu einer ausgedehnten Lymphzellsenkung im peripheren Blut, doch wurde diese Möglichkeit

(MITCHELL et al.) wegen der umfangreichen Nebenwirkungen in der Klinik verlassen.

b) Extrakorporale Blutbestrahlung
Die Lymphozyten als strahlensensibelste Zellen des Körpers (DUNLAP) werden hierbei selektiv getroffen (CRONKITE et al.; LAJTHA et al.; O'BRIEN et al.; PICHLMAIER und TREPEL).

c) Mechanische Lymphableitung
Durch mehrtägige Drainage des Ductus thoracicus (BOLLMAN et al.; GLENN et al.) läßt sich eine ausgeprägte Lymphopenie erzielen, die auch zu einer verlängerten Transplantathaftungszeit führt (ABSOLON et al.; DUMONT et al.; McGREGOR und GOWANS; PICHLMAIER et al.).

d) Antilymphozytenseren
Dieses vom immunisierten Pferd gewonnene Serum führt weitgehend spezifisch zu einer Lymphzellverarmung und wird auch klinisch angewendet (BILLINGHAM und BARKER; PICHLMAYR; STARZL et al.).

2. Medikamentöse Maßnahmen
Aus der großen Anzahl von immunosuppressiv wirksamen Verbindungen haben sich für die Klinik nur wenige durchgesetzt (FINK; KASPAR):

a) 6-Mercaptopurin bzw. sein Derivat Azathioprin (Imuran^{R}), welche ein falsches Adenin darstellen und so zu funktionsuntüchtiger DNS führen (CALNE).

b) Actinomycin, ein Antibiotikum, das die Kontrolle der DNS über die m-RNS beeinflußt (CALNE; MURRAY; SMILEY et al.) und

c) die Corticosteroide, die ein breites Wirkungsspektrum besitzen:

- Reduktion der Antikörper-Bildung (GRAY et al.)
- Membranabdichtender Effekt; dadurch Erschwerung der Antigenerkennung (PERLMAN et al.; WEISSMAN und THOMAS)
- Ausschaltung des zur vollen Antikörper-Wirkung nötigen Serumkomplements (GEWURZ et al.)
- Minderung der Lymphozyten-Neubildungsrate, wahrscheinlich durch Repression der RNS-Synthese, vielleicht durch Erhöhung der Ribonuclease-Aktivität (DOUGHERTY et al.; McLEOD et al.)
- unspezifischer anti-inflammatorischer Effekt (PAGE; TREPEL et al. 1968)

Weniger von Bedeutung sind Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), eine alkylierende Substanz, und der Folsäure-Antagonist Amethopterin (Methotrexat^{R}) (KASPAR und BÜCHERL 1963 und 1966). Nur experimentelles Interesse hat die Gabe von RNS (ASHLEY et al.; MANNICK), L-Asparaginase (EMMERLING und FINGER), Milzextrakten (BRENT et al.), des Pyrimidinanalogon 5-Fluorourazil (BACH et al.) u.a.

}. Lokalbestrahlung des Transplantats

Diese Methode findet klinische Anwendung, sowohl prophylaktisch als auch besonders bei akuten Abstoßungskrisen (KING et al.; THIEL; WOLF et al.). KAUFFMAN und Mitarbeiter nennen fünf mögliche Wirkungsmechanismen:

a) Änderung der Transplantatantigenizität
b) Beeinflussung des Transplantatbettes und des umliegenden lymphatischen Gewebes
c) Eingreifen in den afferenten Schenkel der Immunabwehr
d) Hemmung des efferenten Bogens
e) Reduzierung des interstitiellen Ödems

4. Thymektomie

Dem Thymus kommt eine entscheidende Aufgabe bei der Immunreaktion zu (GÜNTHER; MILLER). Die Thymektomie am neonatalen Nagetier führt zu einem deutlichen Defekt, wenn auch nicht zu einem völligen Erliegen der immunologischen Abwehr (HESS et al.; HUMPHREY et al.). Bei im Erwachsenenalter thymektomierten Tieren imponiert hauptsächlich eine Verzögerung der Regeneration des geschädigten immunologischen Systems (STENGEL).

Die unter 1 a-c) genannten Möglichkeiten zur Ausschaltung der für das Immungeschehen wichtigen Lymphozyten und die daraus resultierende Verzögerung der Abstoßung transplantierter Haut werden von PICHLMAIER tierexperimentell verglichen. Es stellte sich heraus, daß die immunologische Reaktivität bei Ratte und Hund nicht unbedingt vom Ausmaß der erzeugten Lymphopenie abhängt, sondern eher von der verwendeten Methode. So läßt sich durch kurze extrakorporale Blutbestrahlung eine recht beachtliche Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit erzielen, wobei die Lymphozytenzahl im Blut der Versuchstiere erst nach überraschend langer Zeit wieder ihr ursprüngliches Niveau erreicht. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß einmal die immunologisch kompetenten Zellen als besonders strahlensensibel bevorzt geschädigt werden und zum anderen die im Organismus verbleibenden Zelltrümmer - eine normale Zellzahl vorspiegelnd -

infolge eines negativen feed-back-Mechanismus (nach CRONKITE) eine schnelle Restitution des Lymphozyten-Pools verhindern könnten.

Dieser Hypothese, die von CRONKITE neben anderen Deutungsversuchen angeboten und von PICHLMAIER aufgegriffen wurde, widmete sich GRUNDMANN in seiner Dissertation. Durch tägliche Injektion isologer, bestrahlter Lymphe gelang es ihm, die Abstoßungsreaktion hinauszuzögern, was mit unbestrahlter Lymphe nicht erreicht werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit soll dieses Problem genauer untersucht werden. Folgende Fragen wurden gestellt:

1. Welcher Anteil an der bestrahlten Vollymphe verursacht die verlängerte Transplantathaftungszeit?
2. Wenn das Ergebnis eindeutig zu Gunsten eines Anteils spricht, welcher Mechanismus könnte dem zugrunde liegen?
3. Ist es möglich, die immunologische Abwehrreaktion wenn nicht mit kleinen, so mit großen Dosen reiner Lymphozyten zu hemmen?
4. Ist ein Einfluß auf das periphere Blutbild feststellbar?

Um diese Fragen beantworten zu können, zentrifugierten wir durch Drainage gewonnene Rattenlymphe und injizierten die Fraktionen - zellfreie Lymphe und abgetrennte Lymphozyten - nach Bestrahlung hauttransplantierten Ratten. Die Lebensdauer der Transplantate wurde geprüft, ebenso in regelmäßigen Abständen das periphere Blutbild.

B. Material und Methoden

I. Lymphableitung

Zur Lymphdrainage verwendeten wir weiße Sprague-Dawley-(BD II-) Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 200 - 220 g, denen zur Verhinderung einer übermäßigen Magenfüllung etwa 6 Stunden vor der Operation das Futter entzogen wurde. Die Narkose wurde mit 3,6 %iger Chloralhydratlösung (0,9 ml pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal) durchgeführt, die übrige Vorbereitung der Tiere bestand in sorgfältiger Rasur und Desinfektion der Bauchdecke mit 0,6 °/oo-Merfen-Tinktur.

Die Operation erfolgte unter sterilen Bedingungen in der von BOLLMAN et al. angegebenen Weise: Die Bauchhöhle wurde mit einem linken Rippenbogenrandschnitt eröffnet, der Magen samt Milz mit einem Tupfer nach kranial gedrängt und der Darm kaudalwärts verlagert, so daß die linke Niere und die linke Nierenvene sichtbar wurden. Rechts von der Vena suprarenalis wurde das Retroperitoneum durchtrennt, die Aorta dargestellt und angeschlungen. Der dadurch zugängliche darunterliegende Ductus thoracicus wurde auf die Länge von etwa 1 cm freigelegt, mit Mersilene 4,0 kaudal angeschlungen und kranial abgebunden. in den gestauten Lymphgang wur-

de eine kleine Öffnung geschnitten und ein dünner gekröpfter, heparingefüllter (Heparin Novo^{R}, mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 5 verdünnt) Polyäthylenschlauch eingeführt und sorgfältig eingebunden. Dieser Schlauch wurde unter der Leber und an der Magenhinterwand vorbei in einem weiten Bogen gelegt, lateral durch die Bauchdecke nach außen geführt und im Anschluß an das Vernähen der Operationswunde dort fixiert.

Postoperativ sorgten wir für eine Ruhigstellung mit Plexiglas-U-Röhren (nach PICHLMAIER), in denen die Tiere lediglich einige Schritte ausführen konnten. Ein mit Mullkompressen gepolstertes Stück Gitterdraht, zuvor um den Leib befestigt, machte ihnen Drehungen um die eigene Achse unmöglich (Abb. 1). Diese Einschränkung ihrer Bewegungsfreiheit war nötig, weil die Ratten sonst den Plastikschlauch herausrissen.
Das Ende des Schlauches ragte in tieferstehende sterile, mit Parafilm verschlossene Zentrifugengläschen, in denen die Lymphe unter Zusatz von 500 - 1000 I.E. Heparin bei Zimmertemperatur gesammelt wurde (Abb. 1). Die Gläschen wurden täglich gewechselt und bis zur baldigen Weiterverarbeitung im Kühlschrank aufbewahrt.

Als Ausgleich für den starken Flüssigkeitsverlust durch die Drainage gaben wir den Ratten jeden Tag 6 - 8 ml physiologische Kochsalzlösung mittels Punktion einer Schwanzvene. Wasser und handels-

übliches Rattenfutter erhielten sie nach Belieben. Durch Heparinisierung der Tiere ab 1. postoperativen Tag konnten wir den sonst sehr schnell eintretenden Verschluß des Ableitungssystems durch Gerinnsel wirksam verhindern. Als richtige Dosis fanden wir 100 I.E. Heparin (1 ml Vetren^{R}) i.v. pro Tag, eine Dosierung, die sich aus Angaben von GOWANS und KNIGHT (1964) errechnen läßt.

II. Aufbereitung der Lymphe

Die Lymphe wurde in den Sammelgläsern bei 1500 Umdrehungen/min 7 Minuten lang zentrifugiert.

a) Die überstehende Lymphflüssigkeit wurde in ein zweites Glas abgekippt und unter dem Mikroskop auf Zellfreiheit geprüft.

b) Die verbleibenden reinen Lymphozyten wurden in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und ihre Zahl anschließend in der Neubauer Zählkammer bestimmt.

Beide Fraktionen erhielten eine Röntgenbestrahlung von 1000 r und wurden dann in der Tiefkühltruhe eingefroren. Ein Teil wurde erst vor dem Verbrauch bestrahlt. Während des ganzen Arbeitsganges wurde darauf geachtet, daß die Sterilität der Lymphe erhalten blieb.

III. Hauttransplantationen

Als Spendertiere verwendeten wir männliche wildfarbene BD-IX-Ratten*, als Empfänger weiße, überwiegend weibliche Sprague-Dawley-Ratten, meist mit einem Gewicht von 180 - 240 g. Die Empfängertiere waren also vom selben Inzuchtstamm, wie er für die Lymphdrainage benützt wurde.

Die Transplantation erfolgte in der von HEISS et al. angegebenen Weise: Bei den wie oben beschrieben narkotisierten Ratten wurde eine Rückenfalte hochgehoben und mit einer speziellen Zange ein doppeltes Hautstück von je 12 mm Durchmesser ausgestanzt, so daß zwei nebeneinanderliegende kreisrunde Hautdefekte entstanden. Das linke Hautstück wurde verworfen, das rechte als autologes Kontrolltransplantat nach links verpflanzt. In den rechten Defekt wurde ein entsprechend großes, auf die gleiche Art gewonnenes Hautstück einer wildfarbenen Spenderratte als homologes Transplantat eingesetzt (Abb. 2). Vor dem Einpflanzen entfernten wir jedesmal das subkutane Gewebe. Zum Einkleben der Transplantate verwendeten wir den von FAUL untersuchten Gewebekleber Butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl^{R} N blau). Um zu vermeiden, daß sich die Tiere gegenseitig oder selbst die Transplantate abrissen, wurden sie in Einzelkäfige gesetzt und mit einer Bauchbinde aus gepolstertem Fliegengitter versehen, welche die Beweglichkeit der Ratten einschränkte,

---

* Herrn Dr.med. von KREYBIG (Universität Tübingen) danken wir für die Überlassung der Tiere.

aber gleichzeitig die Beobachtung der Transplantate zuließ (Abb. 3).

IV. Behandlung der hauttransplantierten Ratten

Um den Einfluß von bestrahlter Lymphflüssigkeit bzw. bestrahlten Lymphzellen auf die Abstoßungszeit zu prüfen, teilten wir die Gesamtzahl von 63 hauttransplantierten Ratten in vier Gruppen ein:

a) 15 Tiere erhielten als Kontrollserie täglich je 1 ml physiologische Kochsalzlösung.

b) 23 Ratten bekamen pro Tag je 1 ml zellfreie Lymphe.

c) 9 Ratten injizierten wir jeden Tag 10 Millionen Lymphozyten in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung.

d) 16 Tieren wurden am Tag jeweils 50 Millionen Lymphzellen in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gegeben.

Die genaue Zahl von 10 bzw. 50 Millionen Zellen wurde durch Kombinieren von 2 - 3 Zellsuspensionen und entsprechendes Verdünnen mit Kochsalzlösung erreicht.

Die Ratten erhielten ihre Injektionen vom ersten Tag nach der Transplantation bis zum Tage der Abstoßung. Als Abstoßungszeitpunkt bestimmten wir den Tag, an dem das Transplantat vollständig nekrotisch wurde, d.h. an seiner gesamten Oberfläche eine dunkle Verfärbung und eine höckerige Verhärtung zeigte.

Um die Injektionen in eine der Schwanzvenen bequem durchführen zu können, wurde das entsprechende

Versuchstier in eine der Länge nach aufgeschnittene Plastikflasche gesteckt, wobei der Schwanz durch ein Loch im Schraubverschluß nach außen ragte (Abbn. 4 und 5). Indem wir den Schwanz kurz in ein Wasserbad von 50°C tauchten (JUNGINGER), erzielten wir eine gute Venenfüllung, wie sie durch mechanische Stauung nicht erreicht werden konnte.

Ein Schema der Versuchsanordnung zeigt Abb. 6.

V. Untersuchung der Leukozytenwerte

Um den Einfluß unserer Behandlung auf das weiße Blutbild zu untersuchen, wurden Blutproben von 18 hauttransplantierten Ratten entnommen, und zwar bei 8 Tieren alle 2 oder 3 Tage und bei 10 Tieren alle 3 oder 4 Tage. Die Gesamtleukozyten bestimmten wir dabei in der Neubauer Zählkammer, die Differenzierung wurde nach der Herstellung von gefärbten Blutausstrichen in der üblichen Weise vorgenommen.

C. Ergebnisse

I. Lymphgewinnung

Die Operation wurde an 380 Ratten durchgeführt, davon an 180 Tieren erfolgreich. Die jeweils gewonnene Lymphmenge lag anfangs zwischen 2 und 10 ml am Tag. Der Lymphfluß sistierte meist nach dem ersten Tag, nur gelegentlich erst nach dem zweiten oder dritten Tag. Nach Verbesserung der Methode in Form von Heparinisierung und Flüssigkeitssubstitution gewannen wir pro Ratte 8 bis 15 ml Lymphe am Tag und erreichten eine vier- bis sechstägige Drainagedauer.
Die Anzahl der Lymphozyten betrug dabei am ersten Tag bis zu 40 Millionen/ml Lymphe, sank dann jedoch sehr rasch ab, wie es auch JUNGINGER in seiner Dissertation nachgewiesen hat.

II. Hauttransplantationen

Die Hautverpflanzungen führten wir an 63 Versuchstieren durch, wovon 11 vor Eintritt der Abstoßungsreaktion starben. Bei den einzelnen Gruppen zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Abstoßungszeit der Kontrolltiere

Insgesamt 15 Ratten erhielten als Kontrolltiere täglich 1 ml physiologische Kochsalzlösung. 3 Ratten starben vorzeitig, so daß für die Auswertung 12 Tiere verblieben.
Das Homotransplantat dieser Serie wurde zwischen dem 10. und 19. postoperativen Tag nekrotisch, im Mittel nach 14,7 Tagen mit einer Streuung von $\pm$ 2,3 Tagen. Die nekrotischen Hautreste fielen etwa 4 - 7 Tage später ab, und im Wundbett bildete sich Granulationsgewebe.

2. Die Wirkung bestrahlter zellfreier Lymphe auf die Abstoßungszeit

Von den 23 Ratten, denen pro Tag je 1 ml zellfreie Lymphflüssigkeit injiziert wurde, starben 2, bevor sich eine Abstoßungsreaktion zeigte, wodurch 21 Versuchstiere zur Berechnung herangezogen werden konnten.
In dieser Gruppe kam es zwischen dem 11. und dem 24. Tag zur Nekrose des homologen Transplantats (Abb. 7). Als Mittelwert wurden 16,8 Tage gefunden, während die Streuung $\pm$ 3,4 Tage betrug.
Im Vergleich zu den Kontrollratten war also die Immunabwehr um 2,1 Tage verzögert, was einer Verlängerung um 14,3 % entspricht. Die statistische Berechnung bei einer Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ergab Signifikanz dieses Unterschieds.

3. Die Wirkung bestrahlter abgetrennter Lymphozyten auf die Überlebenszeit der Hauttransplantate

Die 25 Ratten dieser Versuchsreihe erhielten in je 1 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte, von der Lymphflüssigkeit abzentrifugierte Zellen. Um die Wirkung verschiedener Dosierung zu testen, teilten wir diese 25 Tiere in zwei Untergruppen ein:

a) 10 Ratten bekamen am Tag 10 Millionen Lymphozyten i.v. 2 Tiere starben nach kurzer Zeit, die restlichen 8 zeigten die beschriebene Immunreaktion zwischen dem 10. und dem 16. Tag, im Schnitt nach 13,1 $\pm$ 1,5 Tagen.
Die Verkürzung der Abstoßungszeit um 1,6 Tage gegenüber den Kontrolltieren war nicht signifikant, also nicht durch die spezielle Behandlung bedingt.

b) 15 Ratten injizierten wir täglich 50 Millionen Zellen. 2 Tiere starben am 1. bzw. 11. postoperativen Tag an einer anaphylaktoiden Reaktion unmittelbar im Anschluß an die Injektion. 2 Tiere starben aus ungeklärter Ursache. In die Bewertung wurden somit 11 Ratten aufgenommen. Deren Fremdtransplantate wurden durchschnittlich 15,2 Tage nach der Verpflanzung nekrotisch (12. bis 21. Tag; Streuung $\pm$ 2,6).
Das bedeutet gegenüber der Kontrollgruppe eine Verlängerung der Abstoßungszeit um 0,5 Tage, eine Differenz, die jedoch mathematisch nicht zu sichern ist.

Eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zeigen die Abbn. 8 - 10.

III. Leukozytenwerte

Die Gesamtleukozytenzahl bewegte sich uneinheitlich und mit Schwankungen, die keine ausgeprägte Tendenz erkennen lassen, um die überraschend hohen Ausgangswerte von 14.500 - 42.900/mm^3. Bei der Differenzierung zeigte sich ein Anteil der Lymphozyten von etwa 90 %, der während der ganzen Beobachtungsperiode weitgehend konstant blieb. Die Aufspaltung in kleine, mittlere und große Lymphozyten ergab jedoch - wenn auch nicht bei allen Tieren -, daß die großen von circa 50 - 70 % Anteil an den Gesamtleukozyten auf 2 - 29 % abfallen, während die kleinen von 0 - 10 % auf 28 - 80 % ansteigen, und zwar um den 5. postoperativen Tag. Die mittleren Lymphozyten veränderten dagegen ihre Anzahl kaum.

Im einzelnen finden sich die Werte in einer Tabelle im Anschluß an die Abbildungen. Die Ergebnisse bei vier Tieren wurden außerdem graphisch dargestellt (Abbn. 11 - 14).

D. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche haben gezeigt, daß nur bestrahlte Lymphflüssigkeit in der Lage ist, die Lebensdauer der Transplantate signifikant zu verlängern. Injektionen von bestrahlten reinen Lymphozyten, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung, bringen dagegen keinen Effekt. Ein Erfolg bleibt selbst bei einer Dosierung von 50 Millionen Zellen pro Tag aus - das entspricht immerhin ca. 6 % der täglich aus dem Ductus thoracicus ins Blut der Ratte strömenden Lymphozyten (800 Millionen nach GOWANS, 1957) und es ist die 25-fache Menge der Dosis, mit der GRUNDMANN, allerdings zusammen mit Lymphe, eine signifikante Verlängerung erreichte.
Auf welchem Mechanismus könnten diese Ergebnisse basieren? Folgende drei heute bekannte Möglichkeiten sind zu diskutieren:

1. Negativer feed-back-Mechanismus

CRONKITE's Hypothese besagt, daß durch das Kreisen von Lymphozyten, die durch Bestrahlen abgetötet wurden, die Neubildung solcher Zellen verhindert wird und aufgrund der somit verringerten Anzahl funktionstüchtiger Lymphozyten eine verlängerte Abstoßungs-

zeit resultiert. Nach den Ergebnissen unserer Versuche wird diese Annahme nicht bestätigt. Es scheint auch unverständlich, daß der Organismus derart abgetötete Zellen nicht als solche erkennen, aus dem Kreislauf eliminieren und durch neugebildete ersetzen sollte. Hat er doch diese Fähigkeit bei der den "normalen" Zelltod sterbenden Zelle. Die Tatsache, daß die Infusion l e b e n d e r Lymphozyten keinen Ausdruck in einer Lymphozytose findet (JUNGINGER), spricht nicht dagegen. Es wäre lediglich denkbar, daß die von CRONKITE durchgeführte extrakorporale Bestrahlung die Lymphozyten nur so wenig verändert, daß sie der Organismus wirklich als noch funktionstüchtig ansieht, während die Zellen in unseren Versuchen durch die Aufbereitung zu stark zerstört wurden.

2. Enhancement-Mechanismus

Hierbei handelt es sich um den zunächst paradoxen Effekt, daß Antikörper, die gegen das Transplantat gerichtet sind, unter Umständen dessen Überlebenszeit verlängern (BILLINGHAM et al.; HUTCHIN; KALISS), und zwar wenn die Antikörper kurz vorher oder gleichzeitig mit dem Transplantat gegeben werden. Der Enhancement-Mechanismus könnte auf zweierlei Weise wirken (RUSSEL und MONACO):

a) Blockierung des afferenten Schenkels durch Besetzen des Antigens mit den Antikörpern: die Antigenerkennung durch die Antigensensiblen Lymphozyten findet nicht statt.

b) Blockierung des efferenten Schenkels infolge kompetitiver Hemmung der Effektorzellen durch die injizierten Antikörper.

Der Enhancement-Mechanismus als Erklärung für die verlängerte Überlebenszeit der verpflanzten Hautstücke durch die Gabe zellfreier, bestrahlter Lymphe kommt aber aus folgendem Grund wohl nicht in Betracht:
Es wurde isologe Lymphe verwendet, d.h. Lymphspender und -empfänger waren vom gleichen Inzuchtstamm. Sie dürfte also keine Antikörper enthalten, die nicht ohnehin in den Empfängertieren vorhanden sind. Eine Veränderung des enthaltenen Eiweißes durch die Bestrahlung zu gerade einer solchen Form, die als Antikörper wirksam werden kann, ist unwahrscheinlich.

3. Kompetitives Antigen

Bei diesem Mechanismus kommt es zwischen den vom Körper produzierten zellulären und humoralen Antikörpern und dem injizierten Antigen zu einer Verbindung, wodurch die Antikörper für das eigentliche Antigen - das Transplantat - ausfallen (MEDAWAR). Voraussetzung im Falle der hier beschriebenen Versuche wäre eine Änderung der Antigenstruktur der injizierten Lymphozyten durch die vorausgegangene Bestrahlung. Denn es handelt sich, wie bereits besprochen, um isologe Lymphozyten, die ohne Strukturänderung vom Empfänger nicht als Fremdantigen erkannt werden dürften. GRUNDMANN hat ja auch gezeigt, daß unbestrahlte Lymphe keine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit bringt.
Dafür, daß die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen durch den Mechanismus eines kompetitven

Antigens verurscht sein könnten, sprechen folgende Gründe:

a) Eine unspezifische Änderung der in der Lymphe vorhandenen Proteine durch die Bestrahlung, wie sie oben als Voraussetzung gefordert wurde, ist denkbar.
b) Die in den reinen Lymphozyten enthaltene Proteinmenge ist zu gering, zwar nicht für eine Immunisierung, aber für ein erfolgreiches Konkurrieren in quantitativer Hinsicht mit dem Transplantatantigen, das mengenmäßig überwiegt. Dies erklärt das negative Ergebnis der entsprechenden Versuchsreihe.

Bei der Kontrolle des peripheren Blutbildes läßt sich bezüglich der Gesamtleukozyten keine eindeutige Tendenz feststellen. Auffällig ist die Schwankung im Anteil der großen und kleinen Lymphozyten. Während erstere anfänglich sehr stark vertreten sind, um den 4. - 5. Tag weit abfallen, um dann wieder anzusteigen, zeigen letztere das gegenteilige Bild. Dies läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß sich die großen Lymphozyten in kleine umwandeln können (GOWANS und KNIGHT, 1964). Auch JUNGINGER schließt aufgrund seiner Versuche auf eine rasche Umwandlung der großen Lymphozyten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Behandlung hauttransplantierter Ratten mit bestrahlter

zellfreier Lymphe eine signifikante Verlängerung der Abstoßungszeit bringt, während durch die Injektion bestrahlter reiner Lymphozyten, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung, der Abstoßungszeitpunkt im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht hinausgezögert wird. Dies ist nicht einmal der Fall bei der hohen Dosis von 50 Millionen Zellen pro Tag.

Als Erklärung für diese Ergebnisse konnte die Hypothese von CRONKITE ausgeschlossen werden. Der Enhancement-Mechanismus dürfte als Ursache unwahrscheinlich sein. Mehrere Gründe sprechen dafür, daß die injizierte Lymphe durch die vorausgegangene Bestrahlung unspezifisch verändert wurde und als kompetitives Antigen in Erscheinung trat.

Um dies genauer zu verifizieren, müßte in einer neuen Versuchsreihe der jeweilige Proteingehalt der zu spritzenden Lymphportionen quantitativ bestimmt werden. Dadurch ließe sich wahrscheinlich eine so große Streubreite, wie sie in unseren Versuchen mit zellfreier Lymphe auftrat, vermeiden und eine genaue Dosiswirkungskurve erarbeiten. Weiterhin wäre die bestrahlte Lymphe immunelektrophoretisch zu untersuchen und mit unbestrahlter Lymphe zu vergleichen.

E. Zusammenfassung

1. Von weißen BD II-Ratten wurde durch Drainage des Ductus thoracicus Lymphe gewonnen.

2. Die Lymphe wurde durch Zentrifugieren in zellfreie Lymphflüssigkeit und in Lymphozyten getrennt; letztere suspendierten wir in physiologischer Kochsalzlösung. Lymphflüssigkeit und Lymphozyten wurden einer Röntgenbestrahlung von 1000 r ausgesetzt.

3. 63 weißen BD II-Ratten wurden Hautstücke von wildfarbenen BD IX-Ratten eingepflanzt. Zur Auswertung verblieben 52 Tiere:
   a) 12 Ratten erhielten täglich 1 ml physiol. NaCl-Lösung i.v. (Kontrollgruppe)
   b) 21 Ratten erhielten täglich 1 ml zellfreie Lymphe i.v.
   c) 8 Tiere bekamen täglich 10 Millionen Lymphzellen in 1 ml physiol. NaCl-Lösung i.v.
   d) 11 Ratten erhielten täglich 50 Millionen Lymphzellen in 1 ml physiol. NaCl-Lösung i.v.

4. Nur die mit zellfreier Lymphe behandelten Tiere zeigten eine signifikante Verlängerung ihrer Abstoßungszeit gegenüber den Kontrolltieren.

5. Das Ergebnis wurde diskutiert: Die Verzögerung der Abwehrreaktion wurde als mögliche Wirkung eines kompetitiven Antigens erklärt, die Hypothese von CRONKITE abgelehnt.

6. Das periphere Blutbild der Versuchstiere wurde untersucht. Die Abnahme der großen Lymphozyten und die gleichzeitige Zunahme der kleinen wurde als wahrscheinlicher Umwandlungsprozeß gedeutet.

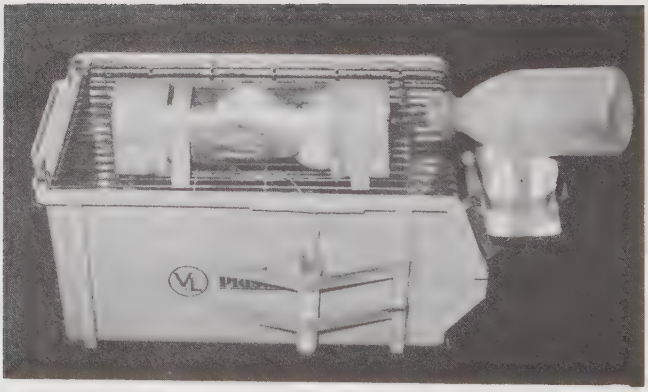


Abb. 1: Ruhigstellung der Ratte während der Drainage

Abb. 2: Hauttransplantate (hier nach 19 Tagen, noch keine Abstoßungsreaktion)

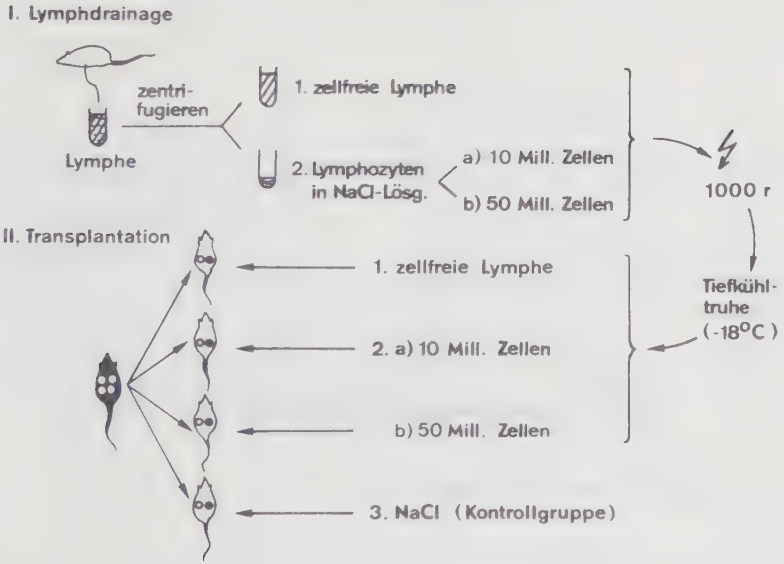
rechts: homologes Transplantat
links: autologes Transplantat

Abb. 3: Eingebundene Ratte nach der Hautverpflanzung

Abb. 4: Einführen der Ratte in die Plastikflasche

Abb. 5: Ruhiggestellte Ratte während der Injektion

Abb. 6: Schema der Versuchsanordnung



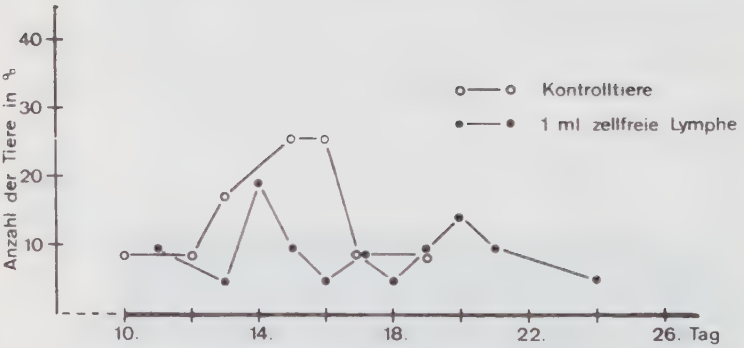


Abb. 7: Abstoßungszeitpunkt

Gruppe	Anzahl	Ausfälle	Abstoßungstage	Mittelwert und Streuung
Kontrolltiere	15	3	10, 12, 13, 13, 15, 15, 15, 16, 16, 16, 17, 19	14,7 ± 2,3
1 ml bestrahlte zellfreie Lymphe	23	2	11, 11, 13, 14, 14, 14, 14, 15, 15, 16, 17, 17, 18, 19, 19, 20, 20, 20, 21, 21, 24	16,8 ± 3,4
10 Mill. bestrahlte Lymphozyten	10	2	10, 12, 12, 13, 14, 14, 14, 16	13,1 ± 1,5
50 Mill. bestrahlte Lymphozyten	15	4	12, 13, 13, 14, 14, 14, 15, 15, 17, 19, 21	15,2 ± 2,6

Abb. 8: Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

Transplantationsergebnisse

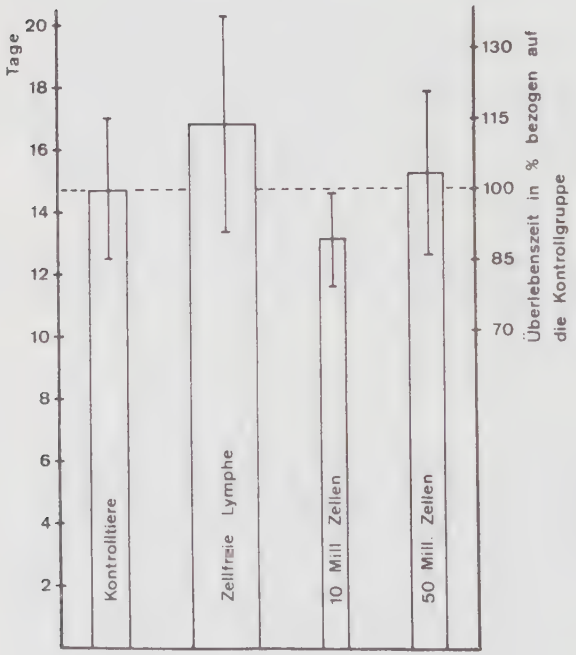


Abb. 9:

Die Höhe der Säulen gibt die Überlebenszeit der Transplantate an, die Basis entspricht der Anzahl der Tiere.

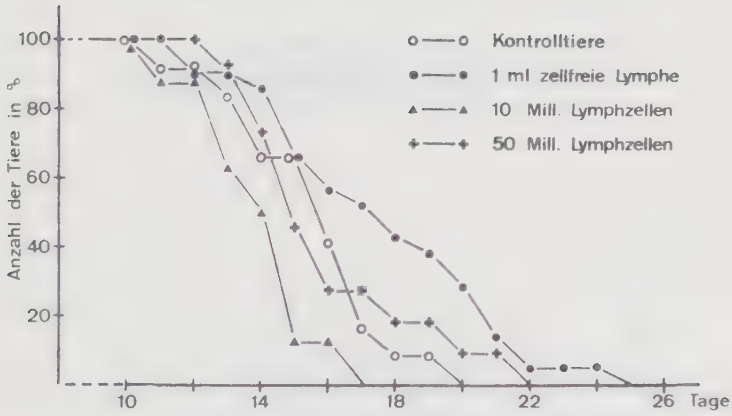


Abb. 10: Überlebenszeit der Transplantate

Abb. 11: Lymphozytenwerte von Tier 59 (zellfreie Lymphe)

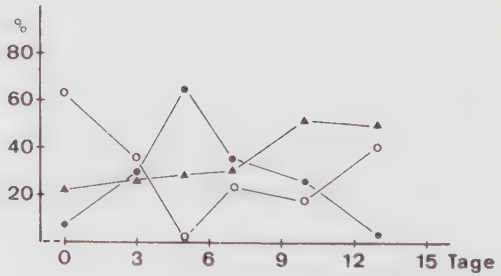


Abb. 12: Lymphozytenwerte von Tier 67 (50 Mill. Zellen)

Abb. 13: Lymphozytenwerte von Tier 72 (Kontrolle)

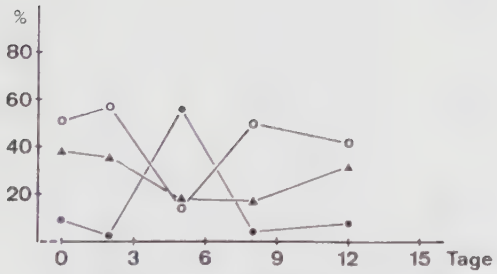


Abb. 14: Lymphozytenwerte von Tier 75 (zellfreie Lymphe)

Tier	Gruppe	vor OP	1. Tag	5. Tag	7. Tag	9. Tag	12. Tag	14. Tag	16. Tag
58	50 M.	14 500	14 500	19 700	31 500	49 900	-	-	-
59	z'frei	19 800	24 000	41 800	20 200	11 800	23 800	28 900	-
60	z'frei	21 700	23 200	20 400	15 400	24 300	27 200	16 100	30 500
61	Kontr.	17 800	26 400	21 400	12 000	17 000	18 200	-	-

Tier	Gruppe	vor OP	2. Tag	5. Tag	7. Tag	9. Tag	12. Tag	15. Tag	19. Tag
63	z'frei	19 500	13 700	22 000	21 900	27 800	25 700	22 000	22 300
65	Kontr.	14 300	11 000	21 500	21 700	21 600	34 400	-	-

Tier	Gruppe	vor OP	3. Tag	5. Tag	7. Tag	10. Tag	13. Tag	17. Tag	20. Tag
66	z'frei	22 900	19 600	23 300	31 500	27 900	23 900	21 100	18 500
67	50 M.	24 200	21 100	19 200	30 000	19 700	26 600	-	-

Tab. 1: Gesamtleukozyten

Tier	Gruppe	vor OP	3. Tag	6. Tag	10. Tag	14. Tag	17. Tag
68	Kontr.	31 600	23 000	37 700	34 200	50 100	-
69	z'frei	22 500	18 600	25 900	25 200	28 700	22 800
70	z'frei	16 200	15 300	21 600	35 600	20 500	31 100
71	50 M.	28 400	20 300	34 000	32 000	34 900	-

Tier	Gruppe	vor OP	2. Tag	5. Tag	8. Tag	12. Tag	15. Tag
72	Kontr.	32 500	22 900	31 900	31 000	28 800	37 700
73	z'frei	29 200	42 900	51 100	39 700	35 500	55 200
74	z'frei	26 400	26 700	38 300	26 500	46 400	31 800
75	z'frei	37 900	24 100	39 000	55 700	51 200	-
76	z'frei	42 900	30 000	31 500	30 800	34 400	27 200
77	10 M.	18 900	16 100	42 900	25 300	24 100	22 700

Tab. 2: Gesamtleukozyten

Tier	Gruppe	vor OP			1. Tag			5. Tag			9. Tag			12. Tag			14. Tag			16. Tag		
		gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl
58	50 M.	18	70	6	10	77	8	10	62	16	49	39	12	20	30	7						
59	z'frei	42	32	4	45	30	3	10	41	38	29	30	20	27	27	40	20	33	37			
60	z'frei	27	59	6	19	67	8	18	55	16	27	48	9	36	44	10	25	28	19	20	30	24
61	Kontr.	49	34	5	48	34	7	31	31	15	44	41	8	21	28	46						

		vor OP			2. Tag			5. Tag			7. Tag			9. Tag			12. Tag			15. Tag		
63	z'frei	48	28	16	19	29	46	3	14	80	14	52	30	18	58	16	40	34	18	34	48	10
65	Kontr.	12	24	47	9	7	61	62	25	4	37	47	6	7	44	41	44	30	18			

		vor OP			3. Tag			5. Tag			7. Tag			10. Tag			13. Tag			17. Tag		
66	z'frei	54	25	10	16	30	41	5	23	52	25	25	32	46	31	10	25	51	12	59	22	0
67	50 M.	63	22	7	36	27	28	2	29	65	24	31	36	18	52	26	41	50	4			

Tab. 3: Anteil der großen (gr), mittleren (m) und kleinen (kl) Lymphozyten in % an den Gesamtleukozyten.

Tier	Gruppe	vor OP			3. Tag			6. Tag			10. Tag			14. Tag			17. Tag		
		gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl	gr	m	kl
68	Kontr.	51	34	6	19	38	26	37	34	4	21	39	24	34	36	19			
69	z'frei	48	30	8	17	33	32	55	22	1	38	28	16	17	18	38	24	26	33
70	z'frei	62	24	5	31	44	11	20	24	39	22	34	24	23	42	29	11	13	66
71	50 M.	45	32	15	22	50	13	35	41	10	40	36	13	6	35	54			

		vor OP			2. Tag			5. Tag			8. Tag			12. Tag			15. Tag		
72	Kontr.	50	42	1	2	29	53	22	28	40	42	48	8	34	49	7	30	52	9
73	z'frei	73	17	4	7	28	59	2	15	76	23	42	28	16	35	39	26	55	13
74	z'frei	66	28	1	28	30	13	50	33	0	49	21	12	22	31	29	46	47	3
75	z'frei	51	38	9	52	36	2	14	18	56	50	17	4	42	32	8			
76	z'frei	68	26	0	29	24	28	6	25	36	8	24	58	16	31	43	12	25	56
77	10 M.	20	53	19	22	31	25	31	21	37	31	27	16	32	28	18	70	28	0

Tab. 4: Anteil der großen (gr), mittleren (m) und kleinen (kl) Lymphozyten in % an den Gesamtleukozyten.

Literaturverzeichnis

ABSOLON, K.B.; H. RIKKENS; P. HAGIHARA:
Experimental lymphocytopenia and hypogammaglobulinemia production.
Surg.Forum 15, 149 (1964)

ASHLEY, F.L.; D. BERMAN; J. JESSAMY:
Further studies in the survival of skin homografts as a function of quantity and frequency of RNA injections.
Ann.J.Surg. Vol. 105, S.174 (1963)

BACH, J. F.; M. DARDENNE; C. FOURNIER:
In vitro evaluation of Immunosuppressiv Drugs.
Nat. Vol. 222, S. 998 (1969)

BILLINGHAM, R. E.; C.F. BARKER:
Recent developments in transplantation immunology. Part II.
Plast.a.Reconstr.Surg. Vol. 44, S. 20 (1969)

BILLINGHAM, R.E.; L. BRENT; P.B. MEDAWAR:
Enhancement in normal homografts with a note on its possible mechanism.
Transpl.Bull. H. 3, S. 84 (1956)

BOLLMAN, J.L.; J.C. CAIN; J.H. GRINDLAY:
Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine or thoracic duct of the rat.
J.Lab.Med. Vol. 33, 1349 (1948)

BRENDEL, W.:
Transplantation und Immunologie.
Arch.kl.exp.Ohr-, Nas.-u. Kehlk.heilk. 196, 39 (1970)

BRENT, L.; P.J. KILSHAW:
Prolongation of skin allograft survival with spleen extracts and antilymphocytic serum.
Nat. Vol. 227, H. 5261, S. 898 (1970)

BRONDZ, B.D.:
Relationship between humoral and cellular isoantibodies. Inability of humoral isoantibodies to prevent the cytotoxic effect of immune lymphocytes.
Transpl. Vol. 3, S. 356 (1965)

CALNE, R.Y.;
Inhibition of the rejection at renal homografts in dogs by drugs.
Ann.Roy.Coll.Surg.Engl. 32, 281 (1963)

CHIBA, C.; C. TOYODA; S. SAKAKIBARA:
Demonstration of cytotoxic humoral substances during the course of First Set skin allograft rejection.
Proc.of Soc.f.Exp.Biol.a.Med. Vol 131, S. 1337 (1969)

CRONKITE, E.P.; C.R. JANSEN; G.C. MATHER; N.O. NIELSEN; E.A. USENIK; E.R. ADAMIK; C.R. SIPE:
Studies on lymphocytes. I: Lymphocytopenia produced by prolonged extracorporeal irradiation of circulating blood.
Blood, Vol. 20, 203 (1962)

DOUGHERTY, T.F.; M.L. BERLINER; D.L. BERLINER:
Hormonal control of lymphocyte production and destruction.
Progr.Hemat. Vol. 3, S. 155 (1962)

DUMONT, A.E.; D.J. MAYER; J.H. MULHOLLAND:
The suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph.
Ann.Surg. H. 160, S.373 (1964)

DUNLAP, C.E.:
Effects of radiation on the blood and the hemopoietic tissues, including the spleen, the thymus and the lymphnodes.
Arch.Path. Vol. 34, S. 562 (1942)

EMMERLING, P.; H. FINGER:
Immunosuppressive Wirkung von L-Asparaginase.
Deutsche Med. Wochenschr. Bd. 95, 1578 (1970)

FAUL, P.:
Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff.
Dissertation München 1966

FINK, U.:
Immunosuppressive Therapie.
Med.Klinik 64, S. 1069 (1969)

GEWURZ, H.; P.R. WERNICK; P.G. QUIE; R.A. GOOD:
Effects of hydrocortisone succinate on the complement system.
Nat. 208, 755 (1965)

GLENN, W.W.L.; S.L. CRESSON; F.X. BAUER; F. GOLDSTEIN; O. HOFFMANN; J.E. HEALEY:
Experimental thoracic duct fistula.
Surg.Gynec.Obstet. Vol. 89, S. 200 (1949)

GOWANS, J.L.; E.J. KNIGHT:
The route of re-circulation of lymphocytes in the rat.
Proc.R.Soc. London Vol. 159, 257 (1964)

GOWANS, J.L.; D.D. McGREGOR; D.M. COWEN:
Initiation of immune response by small lymphocytes.
Nat. Vol. 196, S. 651 (1962)

GOWANS, J.L.:
The effect of continous reinfusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unaesthetized rats.
Brit.J.Exp.Path. 38, 67 (1957)

GRAY, G.D.; O.J. KOEPPE:
Effect of Cortisol injection upon amino acid incorporating activity of rat spleen microsomes.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 22, 950 (1966)

GRUNDMANN, R.:
Untersuchungen an der Ratte über die Wirkung bestrahlter Lymphe auf die immunologische Reaktion am Transplantat.
Dissertation München 1969

GÜNTHER, O.:
Der Thymus als primäres Immunitätsorgan.
Deutsche Med. Wochenschr. Bd. 89, 987 (1964)

HEISS, W.H.; P. FAUL; H. PICHLMAIER:
Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebstoff.
Zschr.f.Immun-u.Allergieforsch. 129, 288 (1965)

HESS, M.W.; H. COTTIER; R.D. STONER:
Primary and secondary antitoxin responses in thymectomized mice.
J.Immunol. 91, 425 (1963)

HOLUB, M.:
Potentialities of the small lymphocytes revealed by homotransplantation and autotransplantation experiments in diffusion chambers.
Ann.N.Y.Sci. Vol. 99, S. 474 (1962)

HUMPHREY, J.H.; D.M.V. PARROT; J. EAST:
Studies on glogulin and antibody production in mice thymectomized at birth.
Immunol. 7, 419 (1964)

HUTCHIN, P.:
Mechanism and function of immunologic enhancement.
Surg.Gynec.Obstet. 126, 1331 (1968)

JUNGINGER, K.Th.:
Untersuchungen der immunologischen Aktivität und Regulation der Lymphozyten bei der Ratte.
Dissertation München 1968

KALISS, N.:
Elements of immunological enhancement: Consideration of mechanism.
Ann.N.Y.Acad.Sci. Vol. 101, S. 64 (1962)

KALISS, N.:
Immunological enhancement of tumor homografts in mice; a review.
Canc.Res. 18, 992 (1958)

KALISS, N.:
Regression or survival of tumor homoiografts in mice pretreated with injections of lyophilized tissues.
Canc.Res. 12, 379 (1952)

KASPAR, F.:
Derzeitiger Stand der Immunosuppression.
Dt.Med.J. Bd. 19, S. 211 (1963)

KASPAR, F.; E.S. BÜCHERL:
Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Transplantationstoleranz bei jungen Ratten.
Brun's Beitr. z. kl. Chir. Bd. 213, 251 (1966)

KASPAR, F.; E.S. BÜCHERL:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Transplantationstoleranz durch Methotrexate (Folsäureantagonist).
Brun's Beitr. z. kl. Chir. Bd. 207, 495 (1963)

KAUFFMAN, H.M.; R.J. CLEVELAND; G.E. ROBERTSHAW; W.H. GRAHAM; D.M. HUME:
Inhibition of the afferent arc of the immune response to renal homografts by local graft irradiation.
Surg.Gynec.Obstet. Vol. 123, S. 1052 (1966)

KING, E.R.; L.S. DeGIORGI; R.L. ROYSTER; J.S. WOLF; H.L. SEYMOUR:
Irradiation as an immunosuppressiv agent in organ transplantation.
Radiol. Vol. 93, S. 297 (1969)

LAJTHA, L.G.; C.L. LEWIS; R. OLIVER; A.J. GUNNING; A.A. SHARP; S. CALLENDER:
Extracorporeal irradiation of the blood.
Lancet 1, 353 (1962)

MANNICK, J.A.:
Inhibition by RNA of the transfer reaction following homograft sensitization.
J.Clin.Invest. Vol. 43, S. 740 (1964)

McGREGOR, D.D.; J.L. GOWANS:
The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct.
J.exp.Med. 117, S. 303 (1962)

McLEOD, R.M.; C.E. KING; V.P. HOLLANDER:
Effect of corticosteroids on ribonuclease and nucleic acid content in lymphosarcoma.
Canc.Res. 23, 1045 (1963)

MEDAWAR, P.B.:
Diskussionsbemerkung in "Antilymphocytic Serum". Ciba Foundation, Study Group No. 29
Edt. Churchill, London (1967)

MILLER, J.F.A.P.:
The thymus and the development of immunologic responsiveness.
Sci. 144, 1544 (1964)

MITCHELL, R.M.; O.G. BUDTZ-OLSEN; B.G. STEVENS; G.A. DEVEREUX:
Sublethal total body irradiation and renal transplantation.
Transpl. 1, 388 (1963)

MITCHINSON, N.A.:
Passive transfer of transplantation immunity.
Nat. Vol. 171, S. 267 (1953)

MURRAY, J.:
Nierentransplantation bei modifizierten Empfängern.
Ann.Surg. 156, 337 (1962)

NAJARIAN, J.S.; R.J.PERPER:
Participation of humoral antibody in allogeneic organ transplantation rejection.
Surg. Vol. 62, S. 213 (1967)

NAJARIAN, J.S.; J.D. FELDMAN:
Passive transfer of transplantation immunity.
J.exp.Med. 115, S. 1083 (1962)

NAJARIAN, J.S.; J.D. FELDMAN:
The function of the sensitized lymphocytes in homograft rejection.
Ann.N.Y.Acad.Sci. Vol. 99, S. 470 (1962)

O'BRIEN, J.T.; E.J. FRANK; H.B. BENJAMIN; G.F. BARTENBACH:
Radiation insult to solely the circulating blood.
Radiat.Res. 11 (1959)

O'BRIEN, J.T.; E.J. FRANK; H.B. BENJAMIN; G.F. BARTENBACH:
Irradiation of solely the blood of mammals.
Anat.Rec. 128, 597 (1957)

PAGE, A.R.:
Inhibition of the lymphocyte response to inflammation with antimetabolites.
Ann.J.Path. 45, 1929 (1964)

PERLMAN, P.; G. HOLM:
Studies on the mechanism of lymphocyte cytotoxity.
Immunpathologie, Hrsgb. P.A. Miescher u. P. Grabar; Schwabe, Stuttgart-Basel , S. 325 (1968)

PICHLMAIER, H.; K.Th. JUNGINGER:
Vergleichende Untersuchungen über lymphozytensenkende Maßnahmen.
Zschr.ges.exp.Med. 143, S. 293 (1967)

PICHLMAIER, H.:
Die Bedeutung der Lymphozyten für die Homotransplantation.
Langenbeck's Arch. kl. Chir. 315, 1 (1966)

PICHLMAIER, H.; F.W. TREPEL:
Die Beeinflussung der Homotransplantatreaktion durch extrakorporale Bestrahlung des Blutes an Ratte und Hund.
Langenb.Arch.f.kl.Chir. 316, 537 (1966)

PICHLMAYR, R.:
Herstellung und Anwendung von Antilymphozytenseren.
Med.Kl. Bd. 64, S. 1187 (1969)

RADOVICH, J.; D.W. TALMAGE:
Antigenic Competition: Cellular or humoral.
Sci. 158, 512 (1967)

RUSSEL, P.S.; A.P. MONACO:
The biology of tissue transplantation.
New Engl.J.Med.: Medical progress series, Vol. 271, H. 12 (1964)

SMILEY, J.D.; J.G. HEARD; M. ZIFF:
Effect of Actinomycin D on RNA synthesis and antibody formation in the anamnestic response.
J.exp.Med. 119, S.881 (1964)

STARZL, T.E.; C.G. GROTH; P.I. TERASAKI; C.W. PUTNAM; L. BRETTSCHNEIDER; Th.L. MERCHIORO:
Heterologous antilymphocyte globulin, histo-incompatibility matching, and human renal homotransplantation.
Surg.Gynec.Obstet. Vol. 126, S. 1023 (1968)

STENGEL, A.:
Die Wirkung des Thymus auf die lymphatische Zellregeneration und das immunologische Reaktionsvermögen der Ratte nach extrakorporaler Blut- und Ganzkörperbestrahlung.
Dissertation München 1967

THIEL, G.:
Immunsuppression durch Bestrahlung.
Langenb.Arch.f.kl.Chir. 322, 475 (1968)

TREPEL, F.; G. GERSTMAIER; R. WAUBKE; H. PICHLMAIER; H.BEGEMANN:
Beziehungen zwischen der Abstoßung homologer Hauttransplantate und verschiedenen Lymphozytentypen im peripheren Blut.
Haematol. 1, 2 (1967)

TREPEL, F.; P. SCHICK; H. BEGEMANN:
Wirkung verschiedener Zytostatika und Antiphlogistika auf die zelluläre Entzündungsreaktion.
Fol.haemat. 9o, 368 (1968)

WAUBKE, R.; G. GERSTMAIER; F. TREPEL; H. PICHLMAIER; H. BEGEMANN:
Die Wirkung von Röntgen-Ganzkörper- und Extrakorporal-Bestrahlung auf die Lymphozyten des peripheren Blutes.
Haematol. 1, 45 (1967)

WEISSMAN, G.; L. THOMAS:
The effects of corticosteroids upon connective tissue and lysosomes.
Rec.Progr.Horm.Res.Acad.Press 20, 215 (1964)

WOLF, J.S.; J.D. McGAVIC; D.M. HUME:
Inhibition of the effector mechanism of transplant immunity by local graft irradiation.
Surg.Gynec.Obstet. Vol. 128, S. 584 (1969)

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. R. Zenker danke ich für den Arbeitsplatz an seiner Klinik.

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. Dr. H. Pichlmaier, der mir das Thema überließ, für die kritische Durchsicht sowie für die großzügige Unterstützung, die er dieser Arbeit gewährte.

Fräulein S. Schröder-Etzdorf und Frau H. Liebau bin ich für die freundliche Zusammenarbeit und die stete Hilfsbereitschaft sehr verpflichtet.

Lebenslauf

Am 18.3.1945 wurde ich als Sohn der Eheleute Alfred Krause und Sofie Krause, geb. Linder, in Kaufbeuren geboren.

Von 1951 1956 besuchte ich die Volksschule in Kaufbeuren.

Anschließend trat ich an das Humanistische Gymnasium Kaufbeuren über, wo ich 1965 mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich dort nach dem Wintersemester 1967/68 ab. Das Medizinische Staatsexamen bestand ich am 17.12.1971.

Seit 1.1.1972 bin ich an der Chirurgischen Universitätsklinik München als Medizinalassistent tätig.